



TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

Estudio comparativo de velocidades de disolución de diversas formulaciones comercializadas de ranitidina

Autor: **Noelia Alonso Antón**

Tutor: **Guillermo Torrado Durán**

Curso: **2015/2016**

AUTORIZACIÓN E INFORME PARA LA DEFENSA PÚBLICA DEL TRABAJO DE FIN DE GRADO

D Guillermo Torrado Durán

Profesor del Departamento de Ciencias Biomédicas
como tutor del Trabajo de Fin de Grado en Farmacia de D^a Noelia Alonso
Antón.

Titulado: **Estudio comparativo de velocidades de disolución de diversas
formulaciones comercializadas de ranitidina.**

INFORMA: Que ha sido realizado y redactado por el/la mencionado/a alumno/a
bajo mi dirección y con esta fecha autorizo a su presentación y defensa pública.

Alcalá de Henares 6 de Julio de 2016



Fdo.: Guillermo Torrado Durán

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
1.1 Abstract	1
2. PALABRAS CLAVE	3
3. INTRODUCCIÓN	3
4. OBJETIVOS	6
5. MATERIAL Y METODOS	6
5.1. Elaboración minicomprimidos de ranitidina clorhidrato HCl 125mg	6
5.2. Composición comprimidos comerciales	10
5.2.1. Zantac® 150mg	10
5.2.1. Ranitidina Vir, Normon, Mabo y Durbán 150mg	10
5.3. Diseño del ensayo de velocidad de disolución	11
5.4. Elaboración de la curva patrón	13
6. RESULTADOS	13
6.1. Curva patrón	13
6.2. Perfil de disolución Zantac® 150mg	14
6.3. Perfil de disolución ranitidina Vir 150mg	15
6.4. Perfil de disolución ranitidina Normon150mg	16
6.5. Perfil de disolución ranitidina Mabo 150mg	16
6.6. Perfil de disolución ranitidina Durbán 150mg	17
6.7. Perfil de disolución minicomprimidos de ranitidina 150mg	18
6.8. Comparación de disolución de las ranitidinas en estudio	18
7. CONCLUSIONES	19
8. BIBLIOGRAFÍA	20

1. RESUMEN

La ranitidina es un fármaco antagonista del receptor H_2 que inhibe la secreción ácida gástrica. Actualmente está indicada, como antiácido, en el tratamiento conjunto con clopidogrel y ácido acetil salicílico en prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos.

Debido a que la población a la que va dirigida esta terapia suele ser pacientes mayores polimedcados, nos planteamos estudiar una nueva formulación que permita reducir el número de tomas. De esta manera, también aumentamos la adherencia al tratamiento y, por tanto, el cumplimiento terapéutico. Esta nueva formulación consiste en introducir en una cápsula dura, en forma de minicomprimidos, 150 mg de ranitidina, 100 mg de ácido acetil salicílico y 75 mg de clopidogrel.

En este trabajo se ha realizado un estudio de la velocidad de disolución de varias formulaciones de ranitidina ya comercializadas y se han comparado entre ellas, analizando la influencia de los excipientes en la velocidad de disolución del fármaco. Así mismo, también se ha hecho el estudio de velocidad de disolución de esta nueva formulación para comprobar si hay similitud en la velocidad de disolución entre los minicomprimidos de ranitidina elaborados y los comprimidos ya comercializados.

1.1 Abstract

Ranitidine is an antagonist drug to the H_2 receptor that inhibits the gastric acid secretion. It's currently indicated as an antacid together with clopidogrel and salicylic acetyl acid in the prevention of atherothrombotic episodes in adult patients.

As this therapy is usually indicated for elderly polymedicated patients, we decided to study a new formulation that allows a reduction in the number of dose to be taken. In this way, we also increase the adherence to the treatment and therefore the therapeutic compliance. This new formulation consists of 150 mg ranitidine,

100 mg salicylic acetyl acid and 75 mg of clopidogrel in minitabket form in a hard capsule.

In this work has been made a study on the rate of dissolution of various formulations of ranitidine already on the market and have been compared between them, analyzing the influence of the excipients on the dissolution rate of the drug. Likewise a study was made of the rate of dissolution of this new formulation to check if there are similarities in the rate of dissolution between the minitabkets of ranitidine made and the tablets already on the market.

2. PALABRAS CLAVE

Ranitidina; velocidad disolución; minicompimido.

3. INTRODUCCIÓN

La ranitidina es un antagonista del receptor H_2 que inhibe la secreción ácida gástrica al bloquear de forma competitiva y reversible de los receptores H_2 de histamina de la membrana basolateral de la célula parietal del estómago. Tras su unión, impiden que la histamina se una a su receptor, por lo que inhiben también, de forma parcial, la secreción estimulada por la gastrina y la acetilcolina, puesto que la histamina participa en el efecto estimulante de estos secretagogos.

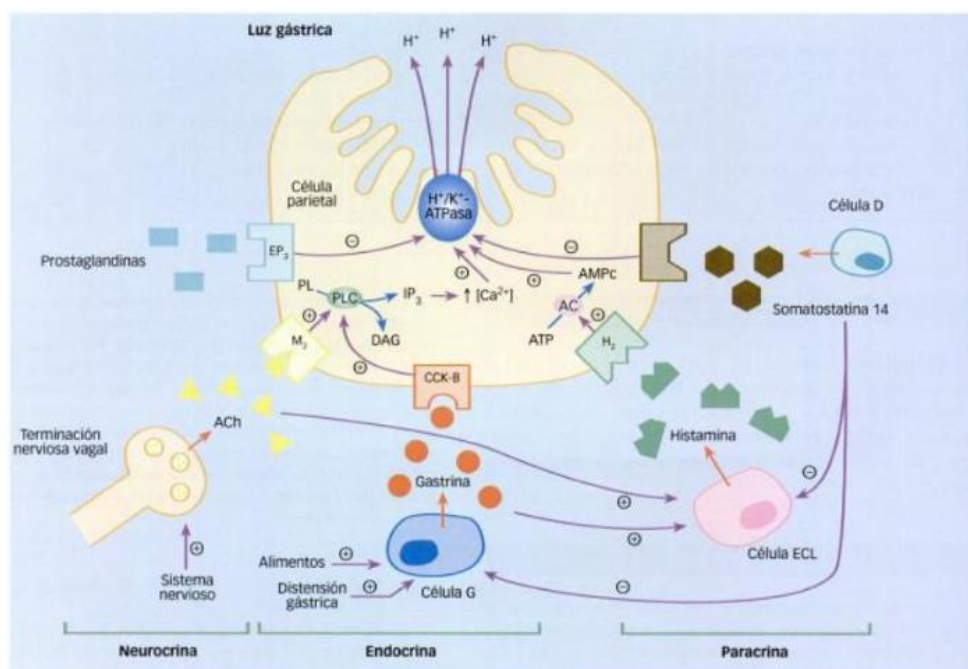


Figura 1 Regulación fisiológica de la secreción ácida gástrica. AC: adenociclasas; Ach: acetilcolina; CCK-B: colecistocinina B; DAG: diacilglicerol; ECL: células tipo enterocromafin; EP3: Receptor PGE2 subtipo 3; IP: inositol-1,4,5-trifosfato; PL: fosfolípido; PLC: fosfolipasa C. [1]

Todos ellos inhiben de forma importante la secreción basal, por lo que son particularmente eficaces para la secreción ácida nocturna, por ello, se recomienda tomar el fármaco por la noche para esta indicación ya que el determinante más importante de cicatrización de la úlcera duodenal es el grado de acidez nocturna [2]. Así mismo, inhiben de forma parcial la secreción inducida por diversos estímulos, como la gastrina, aunque la potencia inhibidora difiere entre los distintos fármacos. Además, los antagonistas del receptor H_2 reducen

la secreción de pepsinógeno como consecuencia de la disminución del volumen total de jugo gástrico [1].

La dosis recomendada es de 150mg por vía oral, dos veces al día (mañana y noche), sin que sea necesario ajustarlas a las comidas [3]. La ranitidina se absorbe rápidamente tras su administración por vía oral, obteniendo concentraciones plasmáticas máximas entre una y tres horas [2]. Su efecto tiene una duración relativamente prolongada, de manera que una dosis única de 150mg suprime eficazmente la secreción de ácido gástrico durante doce horas. La biodisponibilidad de ranitidina por vía oral es de alrededor del 50%. La ranitidina no se metaboliza completamente y la eliminación del fármaco es, fundamentalmente, por filtración y secreción tubular renal, por lo que una hepatopatía no es una indicación para ajustar la dosis. En cambio, si es necesario ajustar la dosis en pacientes con disminución de la depuración de creatinina. La vida media de eliminación es de dos-tres horas [3].

Indicaciones terapéuticas ranitidina.

- Úlcera duodenal.
- Úlcera gástrica benigna.
- Síndrome de Zollinger-Ellison.
- Tratamiento de hemorragia esofágica y gástrica con hipersecreción y profilaxis de la hemorragia recurrente en pacientes con úlcera sangrante.
- Reflujo gastroesofágico y tratamiento de los síntomas asociados.
- En el preoperatorio, en pacientes con riesgo de síndrome de aspiración ácida (síndrome de Mendelson), especialmente pacientes obstétricos durante el parto [3].

Ranitidina es un fármaco que se tolera bien y tiene una baja incidencia de reacciones adversas. Entre ellas están la diarrea, cefalea, somnolencia, fatiga, dolor muscular y estreñimiento [2].

Actualmente la ranitidina está indicada en el tratamiento conjunto con clopidogrel y ácido acetil salicílico (AAS) en prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos, en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo

pacientes a los que se les ha colocado un stent después de una intervención coronaria percutánea y en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica [4]. La ranitidina se incluye en la formulación como antiácido para prevenir la aparición de la úlcera péptica producida por los dos fármacos mencionados anteriormente. Aunque el antiácido de referencia es omeprazol, no se puede utilizar en esta combinación ya que interacciona con el clopidogrel al metabolizarse ambos en el hígado mediante el citocromo P450, en concreto, por la isoenzima CYP3A4. Por tanto, el omeprazol disminuiría la actividad del clopidogrel [2].

A la hora de desarrollar un medicamento es fundamental hacer estudios de preformulación para conocer las posibles incompatibilidades entre principio activo y otros componentes de la formulación. Así mismo, nos permitirá conocer el tamaño adecuado del comprimido, la forma, el peso, solubilidad, etc. Para poder hacer un comprimido se requiere que el material a comprimir posea ciertas características físicas y mecánicas, como por ejemplo, la capacidad de fluir, la cohesividad y la lubricación. La mayoría de los principios activos no cumplen con estas condiciones por lo que se requiere la adición de excipientes que confieran las características adecuadas para la manipulación, y compresión. La importancia de hacer una buena selección de los excipientes también se debe a que éstos afectan a la velocidad de disolución del fármaco [5].

Actualmente hay 33 especialidades comercializadas de ranitidina de 150mg. De estas 33, 21 están autorizados y de los 21 autorizados, 18 están comercializados. Difieren entre ellos en los excipientes empleados en su elaboración [6].

Para la elaboración del núcleo utilizan los siguientes excipientes:

- Diluyentes: Celulosa microcristalina y lactosa.
- Disgregantes: carboximetil almidón de sodio, croscarmelosa de sodio, copovidona y almidón de maíz.
- Aglutinantes: Povidona, goma xantan y cera de carnauba.
- Lubrificantes: Estearato de magnesio, talco, almidón de maíz y sílice.

Para el recubrimiento utilizan los siguientes excipientes:

- Polímeros de recubrimiento: Hipromelosa (Opadry®)
- Plastificantes: Triacetato de glicerol, citrato de trietilo, PEG 400 y PEG 600.
- Opacificantes: Dióxido de titanio y sílice colidal.
- Humectantes: Lauril sulfato sódico y aceite de ricino.
- Solventes: propilenglicol.

4. OBJETIVOS

El objetivo principal es comparar la velocidad de disolución de diversas formulaciones comercializadas de ranitidina.

El objetivo secundario es desarrollar una formulación, minicomprimidos de ranitidina, para poder ser incluidas junto al clopidogrel y el AAS en una cápsula del 0. Así facilitamos el cumplimiento terapéutico en pacientes mayores polimedicados al reducir el número de tomas.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Elaboración minicomprimidos de ranitidina clorhidrato de 125mg

Las dimensiones de los comprimidos elaborados son 0,6mm de diámetro y 0,4mm de altura. Para elaborarlos utilizamos la máquina de comprimir excéntrica J. Bonals® 40B tipo MT y vamos ajustando los punzones hasta conseguir el peso adecuado. Los primeros comprimidos elaborados tenían un peso de 72,34mg cada uno, por lo que bajamos el punzón inferior y elaboramos unos nuevos comprimidos. El peso de éstos es 119,4mg. Finalmente conseguimos minicomprimidos de 126,18mg de peso. Los minicomprimidos se introducen en el interior de una cápsula de gelatina dura de tamaño 0 con el fin crear una unidad de posología única y facilitar así el cumplimiento posológico.



Figura 2. Minicomprimidos de ranitidina elaborados. 1: 72,34mg. 2: 119,4mg. 3: 126,18mg.

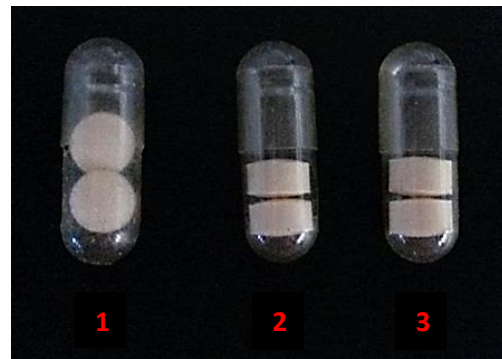


Figura 3. Minicomprimidos de ranitidina elaborados en el interior de la cápsula. 1: 72,34mg. 2: 119,4mg. 3: 126,18mg.

La formulación de los minicomprimidos es la siguiente:

Componentes	mg/minicomprimido	%
Ranitidina hidrocloreuro	83,75mg	67,00
Celulosa microcristalina 12 (180µm)	40,00mg	32,00
Estearato de magnesio vegetal	1,25mg	1,00
TOTAL	125mg	100

Tabla 1. Componentes de la formulación de minicomprimidos de la ranitidina en estudio.

Componentes formulación:

- Ranitidina hidrocloreuro (HCL). Es el principio activo (API). Los 83,75mg de ranitidina hidrocloreuro corresponden con 75mg de ranitidina base. Se emplea el polimorfo II de la ranitidina ya que es el más estable. Al ser una sal, se disuelve mejor y, por tanto, la absorción será mayor. El polimorfo II es más duro y denso y forma cristales más grandes lo que permite una mejor filtración y secado haciendo que el manejo a la hora de formularlo sea más sencillo. El proceso para producir la forma II es por cristalización de una solución de ranitidina I en alcohol isopropílico. Se distingue de la forma I por dos características: densidad aparente y densidad aparente compactada [7].
- Celulosa microcristalina 12 (180µm). Es un excipiente de origen vegetal blanco o casi blanco, fino o granuloso prácticamente insoluble en agua. Se emplea como diluyente para aumentar el tamaño del comprimido y que

tenga un tamaño razonable para ser ingerido. Otra de las razones por la que se emplea es reducir las incompatibilidades entre los componentes de la formulación ya que por dilución reduce el contacto de las sustancias incompatibles. También actúa como disgregante, acelerando la desintegración del comprimido cuando se pone en contacto con medios de naturaleza acuosa o jugos digestivos. Su objetivo es provocar la rápida desintegración del comprimido y aumentar el área superficial de los fragmentos del mismo para conseguir que el principio activo se libere rápidamente y aumente la velocidad de disolución. El mecanismo por el que actúa es aumentando el volumen al ponerse en contacto con el fluido acuoso de manera que favorece que las partículas que constituyen el comprimido se separen [5].

Es inerte química y fisiológicamente y tiene buena capacidad de compresión y reología y reduce la friabilidad por lo que es un buen excipiente para la compresión directa [8]. Al no ser absorbida sistémicamente tras su administración oral, no va a provocar interacción con el resto de la formulación. Además no es un excipiente de declaración obligatoria.

- Estearato magnésico vegetal. Es un buen antiadherente que evita que la formulación quede adherida a los punzones y a la matriz. También es un excelente lubricante que reduce la fricción entre las partículas durante la compresión asegurando una mejor transmisión de la fuerza de compresión y reduce la fuerza de reacción que aparecen en las paredes de la matriz. También le dan un acabado correcto al comprimido al conferirle brillo y ausencia de tacto pulverulento [5].

Debido a su hidrofobicidad, puede disminuir la velocidad de disolución de la ranitidina. Sin embargo, el efecto lubricante del estearato de magnesio se consigue empleando cantidades relativamente pequeñas que no influyen en la velocidad de disolución [8].

A parte de por las características de los excipientes expuestas anteriormente la elección de estos excipientes se ha basado en un estudio de compatibilidad del principio activo con los excipientes. Se ha realizado mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC).

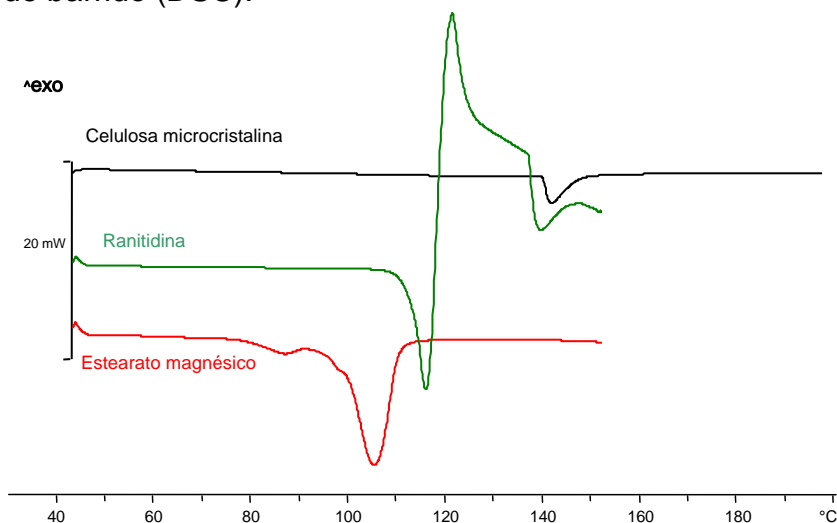


Figura 4. Termograma de ranitidina y excipientes.

El punto de fusión del polimorfo 2 de la ranitidina está situado en el intervalo 140–144°C.

También se realizan los termogramas de ranitidina hidrocloreto con cada excipiente por separado en proporción 1:1.

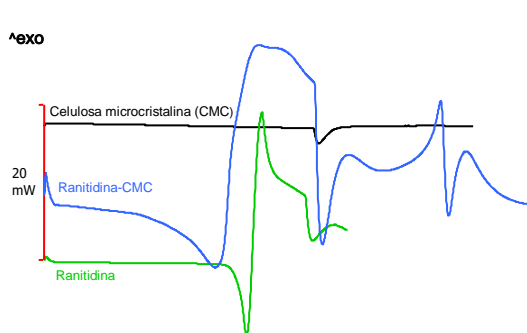


Figura 5. Termograma de ranitidina y celulosa microcristalina.

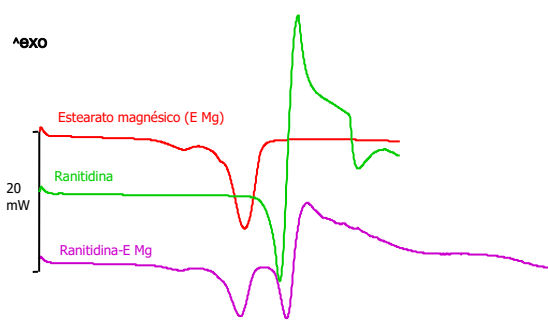


Figura 6. Termograma de ranitidina y estearato de magnesio.

Se observan buenas reproducciones de los dos picos endotérmicos con el del API por lo que a la vista de los resultados con la técnica DSC podemos concluir que no hay incompatibilidad entre ranitidina y los excipientes [9].

5.2 Composición comprimidos comerciales

5.2.1 Zantac® 150mg

ZANTAC® 150mg			
Núcleo		Recubrimiento	
Excipientes	Función	Excipientes	Función
Celulosa microcristalina	Diluyente	Hipromelosa (E464)	Polímero de recubrimiento
Estearato de magnesio	Lubrificante	Dióxido de titanio (E171)	Opacificante
-	-	Triacetato de glicerol	Plastificante/humectante

Tabla 2. Composición Zantac®.

Zantac® es la ranitidina de referencia. Fue desarrollada por Glaxo por modificación estructural de la cimetidina, el primer fármaco antagonista del receptor de histamina 2. La ranitidina presentó un mejor perfil de tolerancia, menores reacciones adversas, acción más prolongada y diez veces más actividad que la cimetidina, por lo que rápidamente la sustituyó [7].

5.2.2 Ranitidina Vir, Normon, Mabo y Durbán 150mg

Ranitidina Vir 150mg				Ranitidina Normon 150mg			
Núcleo		Recubrimiento		Núcleo		Recubrimiento	
Excipiente	Función	Excipiente	Función	Excipiente	Función	Excipiente	Función
Celulosa microcristalina	Diluyente	Hipromelosa	Polímero de recubrimiento	Celulosa microcristalina	Diluyente	Dióxido de titanio (E-171)	Opacificante
Carboximetil almidón sódico	Disgregante	Dióxido de titanio	Opacificante	Lactosa	Diluyente	Macrogol 6000	Plastificante
povidona	Aglutinante	Macrogol 6000	Plastificante	Almidón de maíz	Disgregante	Propilenglicol	Solvente
Estearato de magnesio	Lubrificante	-	-	Estearato de magnesio	Lubrificante	Copolímero de metacrilato de amonio tipo A	Polímero de recubrimiento
-	-	-	-	Talco	Antiadherente	-	-
Ranitidina Mabo 150mg				Ranitidina Durbán 150mg			
Núcleo		Recubrimiento		Núcleo		Recubrimiento	
Excipiente	Función	Excipiente	Función	Excipiente	Función	Excipiente	Función
Celulosa microcristalina	Diluyente	Dióxido de titanio	Opacificante	Celulosa microcristalina	Diluyente	Opadry II YS-22-18096	Sistema de recubrimiento
Estearato de magnesio	Lubrificante	Cera carnauba (E-903)	Aportar brillo	Sílice coloidal anhidra	Lubrificante	Talco	Antiadherente
-	-	Hidroxipropilmetil celulosa	Polímero recubrimiento	Croscarmelosa sódica	Disgregante	-	-
-	-	Estearato de polietilenglicol	Plastificante	Estearato de magnesio	Lubrificante	-	-

Tabla 3. Composición ranitidina Vir, Normon, Mabo y Durbán.

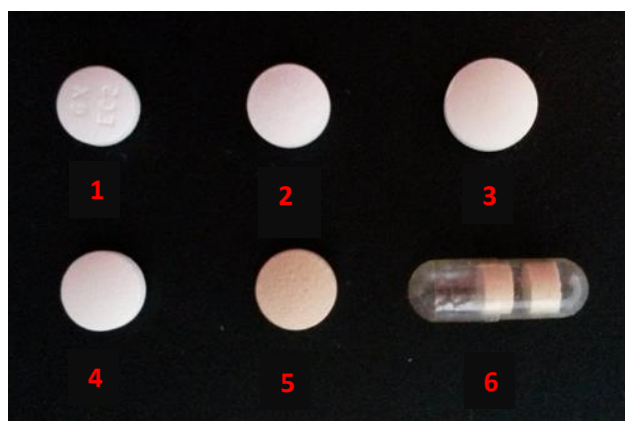


Figura 7. Comprimidos de ranitidina de estudio. 1: Zantac®. 2: Vir. 3: Normon. 4: Mabo. 5: Durbán. 6: Minicomprimidos.

Como se puede observar, todos los comprimidos de ranitidina son blancos, excepto los minicomprimidos y la ranitidina Durbán que tienen un color amarillento lo que nos indica que la ranitidina se está degradando. Esta degradación es debida a la oxidación de la ranitidina. Los cinco comprimidos comercializados estaban albergados en un blíster aluminio-aluminio que protege tanto de la luz como de la humedad.

5.3 Diseño del ensayo de velocidad de disolución

Los ensayos de disolución se han llevado a cabo en el equipo de disolución Hanson Research SR8 con baño termostatzado a 37°C y 50rpm.



Figura 8. Equipo de disolución Hanson tipo II de palas.



Figura 9. Equipo de disolución Hanson tipo I de cestillo.

Este equipo será de tipo II “palas” para el desarrollo de los ensayos con los comprimidos comerciales de ranitidina y de tipo I “cestillo” para el desarrollo del ensayo del minicomprimido en estudio de ranitidina. El equipo está compuesto por ocho posiciones, cada cual alberga un vaso de disolución de 1000ml. Para el desarrollo de este trabajo, se usarán seis de las ocho posiciones del equipo, por lo que obtendremos muestras sextuplicadas. El ajuste del equipo de palas o cestillos es manual con tope final a una distancia de 2,5cm del fondo del vaso. Los diversos vasos, son de cristal de una sola pieza libre de fugas, con resistencia interna para calentar el baño a la temperatura óptima sin perforaciones ni grietas. El ajuste de temperatura y revoluciones del equipo se hace a través de un display exterior manual. Consta de manual de instrucciones.

Modus operandi. Una vez ajustado el equipo, se introduce 1000ml en un matraz de fondo redondo de 1000ml, retirando 100ml con ayuda de una probeta; los 900ml restantes se vierten sobre uno de los vasos del equipo de disolución. Se repite con los cinco vasos restantes.

Cuando el baño alcanza la temperatura óptima (37°C), se introduce un comprimido o cápsula de ranitidina en cada vaso o cestillo, respectivamente, se baja manualmente las palas o cestillos y se comienza a contabilizar el tiempo (comienzo del ensayo). Durante el desarrollo de los diferentes ensayos de disolución se tomarán una serie de medidas a los siguientes tiempos (minutos): 5, 15, 30, 45, 50 y 60.

Con ayuda de una jeringa de plástico de 5ml calibrada, se extraen 5ml de zona media del recipiente, asegurando la homogeneidad en la extracción.

Posteriormente, estas muestras serán filtradas con un filtro de 0,22µm de nylon y depositadas en el interior de viales de cristal. Estos viales previamente han sido identificados con el tiempo y recipiente del cual se ha tomado la muestra. Si las muestras no se han podido analizar tras su obtención, éstas se conservan en nevera entre 2-8°C hasta la medida de la absorbancia (ABS) en el espectrofotómetro ya que la ranitidina es termosensible.

La medida de la absorbancia se realiza en el espectrofotómetro PERKIN a una longitud de onda de 314nm, punto máximo de absorción del principio activo (ranitidina). Para conocer este dato, se hizo un barrido previo a la medida de las

muestras tomando como datos de referencia los especificados en la Real Farmacopea Española [10] y la Farmacopea Americana [11]. Como blanco, se empleará agua destilada.

5.4 Elaboración de la curva patrón

Se realiza la curva patrón partiendo de una solución madre de concentración 0,2222mg/ml.

Esta solución se prepara solubilizando 20,00mg del polvo (previo a la compresión) en 90ml de agua destilada.

Posteriormente se van haciendo sucesivas diluciones y obteniendo las siguientes concentraciones:

Solución patrón	Agua destilada (ml)	Solución madre (ml)	Concentración (mg/ml)
S₀	2	0	0
S₁	28	0,25	0,0020
S₂	20	0,25	0,0028
S₃	16	0,25	0,0035
S₄	12	0,25	0,0046
S₅	8	0,25	0,0069
S₆	4	0,25	0,0140
S₇	3	0,25	0,0185
S₈	2	0,25	0,0278

Tabla 4. Concentraciones de la curva patrón de ranitidina.

6. RESULTADOS

6.1. Curva patrón

Tras hacer las sucesivas diluciones de concentración conocida y medir la absorbancia a 314nm, obtenemos la siguiente curva patrón que nos relaciona la absorbancia medida con la concentración de ranitidina:

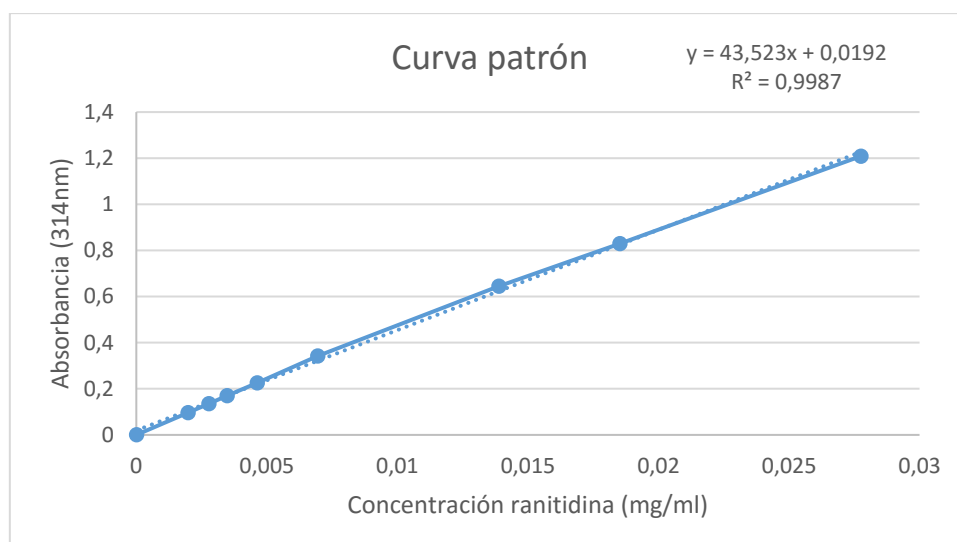


Figura 10. Curva patrón ranitidina.

A partir de la curva patrón, interpolando, conoceremos la concentración de ranitidina en las muestras medidas en los diversos ensayos de velocidad de disolución.

6.2. Perfil de disolución Zantac® 150mg (lote 5S3S; caducidad Mayo 2017)

Según la monografía, los comprimidos de ranitidina deben cumplir que el 80% del contenido de principio activo se disuelva en un tiempo igual o inferior a 45 minutos [5].

Tras realizar el estudio de velocidad de disolución de Zantac® 150mg obtenemos la siguiente curva de disolución:

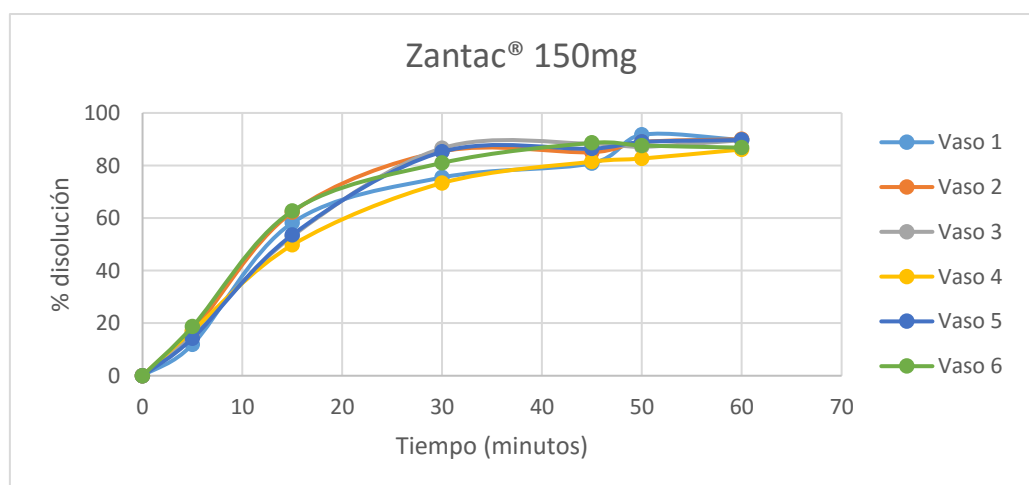


Figura 11. Perfil de disolución Zantac® 150mg.

Todos los resultados obtenidos en los diferentes recipientes tras la determinación de la absorbancia, son semejantes (como se aprecia en la gráfica), lo que determina que el método llevado a cabo y el *modus operandi*, son correctos y reproducibles.

Las curvas son exponenciales, de manera que conforme pasa el tiempo la disolución del principio activo aumenta, llegando a la concentración máxima a los 30 minutos. El ensayo de velocidad de disolución es conforme ya que a los 45 minutos se ha disuelto más del 80% de principio activo.

6.3. Perfil de disolución ranitidina Vir 150mg (lote I-12; caducidad Abril 2017)

Tras realizar el estudio de velocidad de disolución de la ranitidina Vir se obtiene la siguiente gráfica:

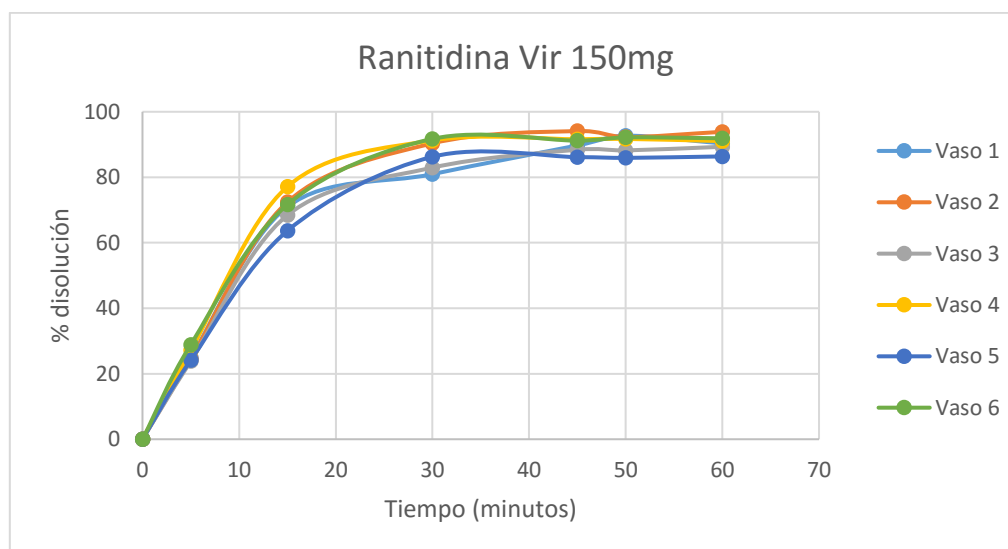


Figura 12. Perfil de disolución ranitidina Vir 150mg.

Los resultados en los 6 vasos son reproducibles obteniendo la concentración máxima de ranitidina entre los 20-30 minutos. El ensayo de velocidad de disolución es conforme ya que a los 45 minutos se ha disuelto más del 80% de principio activo.

6.4. Perfil de disolución ranitidina Normon 150mg (lote K6X31; caducidad Diciembre 2017)

Tras realizar el estudio de velocidad de disolución de la ranitidina Normon obtenemos la siguiente gráfica:

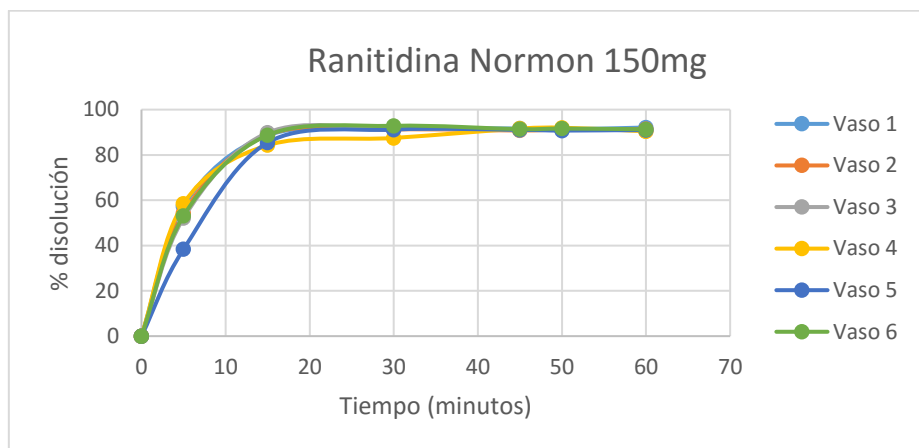


Figura 13. Perfil de disolución ranitidina Normon 150mg.

En todos los vasos, las concentraciones obtenidas son similares. En este caso, la concentración máxima se obtiene a los 15 minutos. El ensayo es conforme, ya que a los 45 minutos se ha disuelto más del 80% de principio activo.

6.5. Perfil de disolución ranitidina Mabo 150mg (lote I-3; caducidad Enero de 2017)

Tras realizar el estudio de velocidad de disolución de la ranitidina Mabo obtenemos la siguiente gráfica:

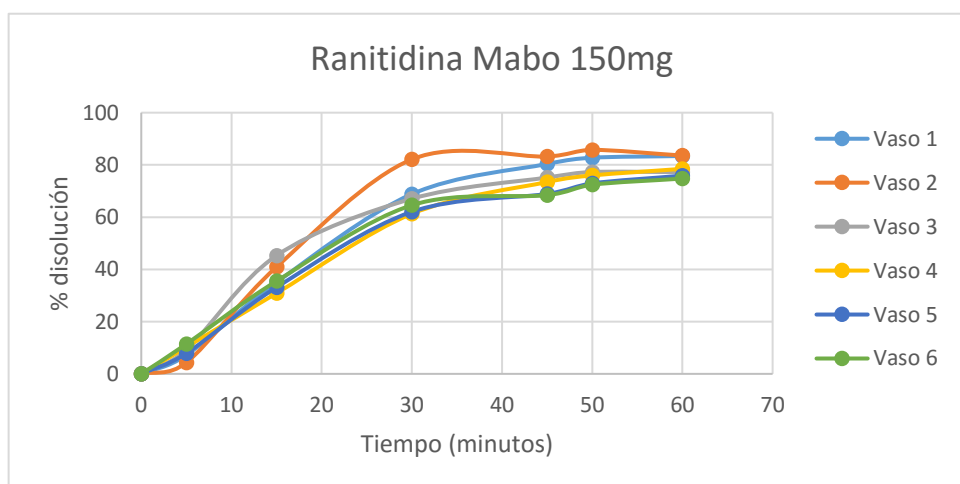


Figura 14. Perfil de disolución ranitidina Mabo 150mg.

Como se puede observar en la gráfica hay variabilidad en los resultados obtenidos en los distintos vasos. La concentración máxima de ranitidina se alcanza a los 30-40 minutos. Además sólo en el vaso 1 y 2 se alcanza una concentración del 80% a los 45 minutos, por lo que no cumpliría con la normativa.

6.6. Perfil de disolución ranitidina Durbán 150mg (lote K-14; caducidad Mayo 2017)

Tras realizar el estudio de velocidad de disolución de la ranitidina Durbán obtenemos la siguiente gráfica:

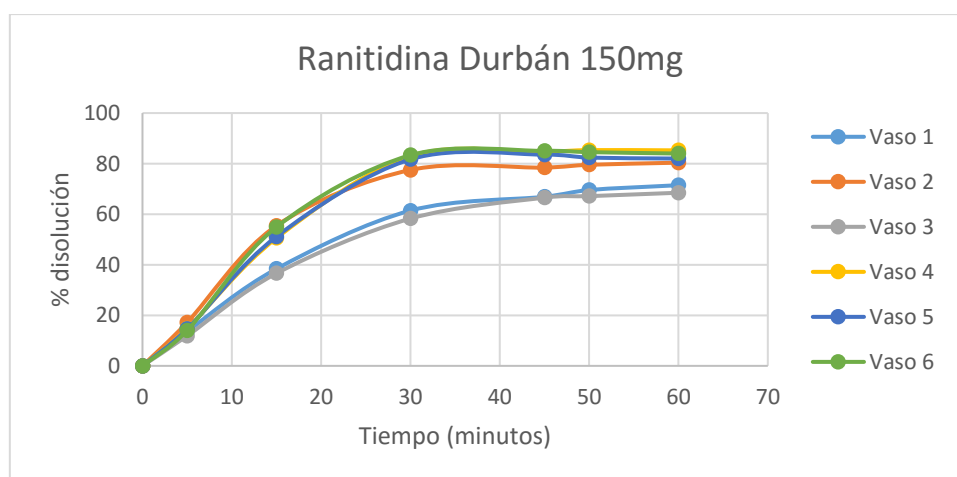


Figura 15. Perfil de disolución ranitidina Durbán 150mg.

En este caso, tenemos dos poblaciones de comprimidos. Los comprimidos del vaso 1 y 3 no cumplirían con la normativa ya que no alcanza la concentración del 80% a los 45 minutos, en cambio, en el resto de vasos si se alcanza dicha concentración a los 45 minutos. En todos los casos la concentración máxima se alcanza a los 30-40 minutos.

Este lote, fue retirado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios el 13 de Noviembre de 2014 tras detectar algunas unidades de un color diferente al habitual [12]. Posiblemente, los comprimidos amarillentos debidos a la degradación, son los del vaso 1 y 3, los cuales no cumplen con las especificaciones.

6.7. Perfil de disolución minicomprimidos de ranitidina 150mg (dos minicomprimidos de 75mg)

Se realiza el estudio de velocidad de disolución obteniendo la siguiente gráfica:

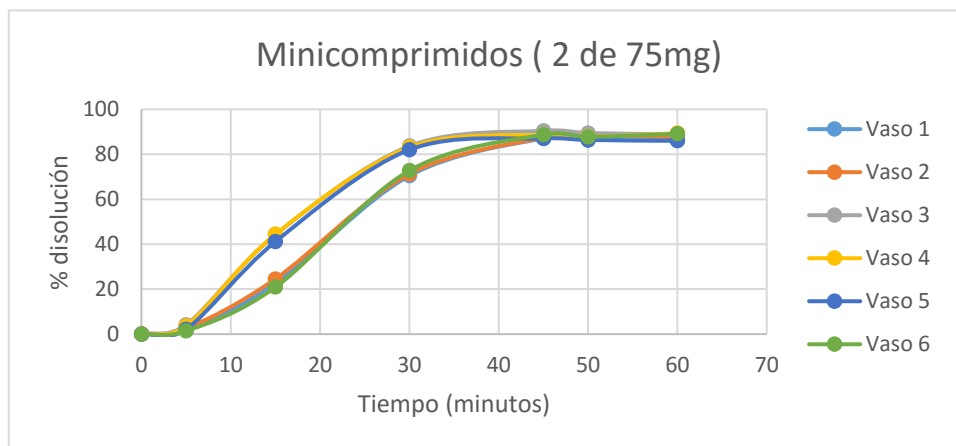


Figura 16. Perfil de disolución minicomprimidos ranitidina.

En este caso, la ranitidina tarda más en empezar a disolverse ya que en primer lugar ha de desintegrarse la cápsula que alberga los minicomprimidos. A los 5 minutos empezamos a tener ranitidina disuelta, alcanzando el máximo de concentración a los 35-40 minutos. En este caso también tenemos dos poblaciones. En el vaso 4 y 5 los niveles de ranitidina son más bajos hasta el minuto 40 donde las concentraciones en todos los vasos se igualan. Todas cumplen la normativa ya que a los 45 minutos se ha disuelto más del 80%.

6.8. Comparación perfil de disolución de las ranitidinas en estudio

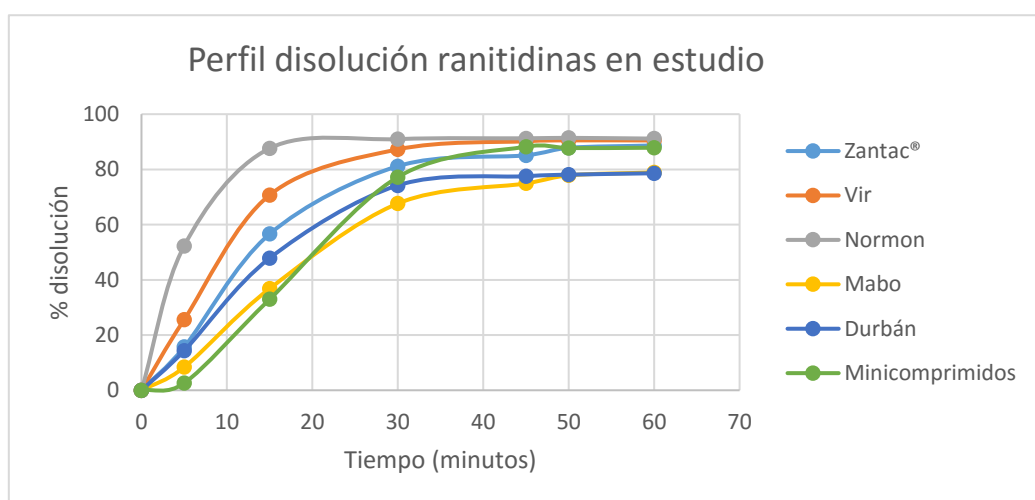


Figura 17. Perfil de disolución ranitidinas en estudio.

Como se aprecia en la gráfica, la ranitidina de Normon tiene una velocidad de disolución mayor al resto. A los cinco minutos, ya se ha disuelto más del 50% del fármaco, mientras que en el resto, a los cinco minutos se ha disuelto como máximo un 25% (en el caso de Vir). Esto es lógico ya que la ranitidina Normon en su composición lleva almidón de maíz, un disgregante que permite que el fármaco se encuentre disponible antes para poder ser solubilizado. En los minicomprimidos, tarda más en empezar a solubilizarse el fármaco ya que en primer lugar debe solubilizarse la cápsula que los contiene. La ranitidina Mabo y Zantac® no contiene disgregante en la formulación, por lo que la velocidad de disolución es inferior al resto como se puede apreciar en la gráfica. En cambio, Durbán, que contiene en su formulación croscarmelosa sódica, un disgregante, se encuentra por debajo de Zantac®, esto es debido a que parte de la ranitidina está degradada como se ha comentado anteriormente. Vir es la segunda con mayor velocidad de disolución ya que en su composición tiene un disgregante que es el carboximetil almidón sódico, pero también lleva la povidona que es un aglutinante que disminuye la velocidad de disolución del fármaco.

A los 40-45 minutos todas las formulaciones han alcanzado su concentración máxima.

7. CONCLUSIONES

Todas las formulaciones comerciales de ranitidina estudiadas, cumplen las especificaciones de la Real Farmacopea Española (disolverse el 80% en un tiempo igual o inferior a 45 minutos), salvo en nuestro caso las correspondientes a ranitidina Mabo y Durbán.

La formulación de los microcomprimidos de ranitidina tienen un perfil de disolución similar a las formulaciones del mismo principio activo ya comercializadas, por lo tanto es viable su utilización incluida en la cápsula como triple terapia antiagregante (ácido acetil salicílico, clopidogrel y ranitidina).

8. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain, Leza JC, Moro MA, Portolés. Velázquez. Farmacología básica y clínica. 18ªed. Madrid: Médica paramericana S.A; 2008.
- [2] Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton I. Goodman y Gilman. Manual de farmacología y terapéutica. México: McGraw-Hill; 2009.
- [3] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. Ficha técnica ranitidina. [Consultado el 13 de Junio de 2016]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/57832/FichaTecnica_57832.html.pdf
- [4] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. Medicamentos de uso humano. [Consultado el 14 de Junio de 2016]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2013/julio/informe-medicamentos.htm#p2>
- [5] Vila Jato J.L, editor. Tecnología farmacéutica, volumen II: Formas farmacéuticas. Madrid: Síntesis; 1997.
- [6] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. CIMA. [Consultado el 18 de Junio de 2016]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- [7] Gutiérrez V, Torrado G, García J. Desarrollo de una formulación de Ranitidina HCl Forma II. En: Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica (SEFIG). Salamanca; 2005.
- [8] Rowe R, Sheskey, P, Owen S. Handbook of pharmaceutical excipients. 5ª Ed. London: Pharmaceutical Press; 2009.
- [9] Escalera B, Peña MA, Roger F, Torrado G. Estudios de compatibilidad cápsulas de microcomprimidos de clopidogrel, AAS y ranitidina II. En: Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica (SEFIG). Universidad de Barcelona; 2015.

[10] Real Farmacopea Española, acceso restringido con clave [Internet]. 2016. [Consultado 14 de Junio de 2016]. Disponible en <https://extranet.boe.es/index.php?referer=/farmacopea/index.php>

[11] Farmacopea americana (USP), acceso restringido con clave [Internet]. 2016. [Consultado 14 de Junio de 2016]. Disponible en: <http://www.uspnf.com/uspnf/display?cmd=jsp&page=chooser>.

[12] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. Alertas medicamentos uso humano. [Consultado el 4 de Julio de 2016]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/alertas/medicamentosUsoHumano/2014/calidad_48-2014-ranitidina_ampliacion.htm